

Int. Cl. 2:

A 61 K 31-57  
A 61 K 31-565  
B 65 D 85-00

3-1976

(51)

(19)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT



DT 24 31 694 A1

(11)

# Offenlegungsschrift 24 31 694

(21)

Aktenzeichen:

P 24 31 694.7

(22)

Anmeldetag:

2. 7. 74

(43)

Offenlegungstag:

4. 3. 76

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

(54)

Bezeichnung:

ASCE 18943X/11 \*DT 2431-694  
Sequential, two-stage contraceptive agents - contg a gestagen in the first stage, a gestagen plus oestrogen in the second stage and opt complementary placebos

ASCHE CF & CO AG 02.07.74-DT-431694  
B01 Q34 (04.03.76) A61k-31/57 B65d-85

(71)

Anmelder:

Two-stage contraceptive agents contg. in the first stage a gestagen and in the second stage a gestagen plus oestrogen, all with customary carriers, taste-correcting and/or filling agents. Prefd. agents contain nor-ethisterone acetate

(72)

Erfinder:

as gestagen in the first stage and cyproterone acetate as gestagen in the 2nd stage combined with 17a-ethinyloestradiol as the oestrogen. The preps. may be used as sequential contraceptives. The use of a two-stage sequence reduces the oestrogen intake, gives better cycle-control and reduces the rate of intermediate bleeding. The use of two different gestagens in stages 1 and 2 reduces or eliminates the gestagen side-effects. 2. 7. 74 as 431694 (24pp).

BEST AVAILABLE COPY

424  
240  
171



Int. Cl. 2:

A 61 K 31-57  
A 61 K 31-565  
B 65 D 85-00

3-1976

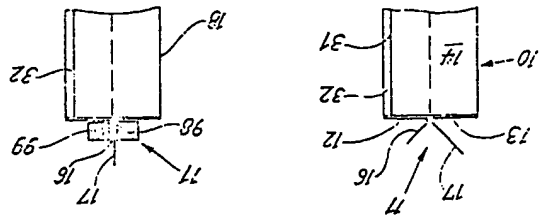
WEST GERMANY  
GROUP 124  
CLASS 424  
RECORDED

DT 2431694 A1

⑪  
⑫  
⑬  
⑭  
⑮  
⑯  
⑰  
⑱  
⑲  
⑳

# Offe

front surfaces and a fixed to a part of the blank in the plane  
(98, 99). The joined end flaps are then bent over against the  
one another by being acted upon between two clamping jaws



es (11) of the package are pressed together and joined with  
The end flaps (12, 13) which project from the front surfac-  
Unionsprie  
⑳ ㉑ ㉒  
Cigarette packer-provisioning machine-operates with tube  
shaped blank which encloses contents and has foldable end flaps  
FOCKE & PFUHL 16.08.74-DT-439172  
Q31 (04.03.76) 8655-19/02

⑤4	Bezeichnung:	Kontrazeptionsmittel und Kontrazeptivumpackung
⑦1	Anmelder:	Asche AG, 2000 Hamburg
⑦2	Erfinder:	Petry, Rolf, Dr.med., 2000 Hamburg

~~25. März 1974~~ 10. 5. 74

2431694

Methode zur Kontrazeption, Kontrazeptionsmittel und Kontrazeptivumpackung

Es ist bekannt, daß Gestagene und Östrogene allein oder in Kombination zur Kontrazeption verwendet werden können. Es lassen sich dabei folgende Typen charakterisieren:

- a) Kombinationspräparate, die ein Östrogen und ein Gestagen enthalten, wobei sie im allgemeinen vom fünften Tage eines Menstruationszyklus an über 20 oder 21 Tage verabreicht werden;
- b) Sequentialpräparate, bei denen etwa vom fünften Tag des Zyklus an ein Östrogen und anschließend eine Östrogen-Gestagen-Kombination verabfolgt wird, für diesen Typ sind zahlreiche Varianten vorgeschlagen worden;
- c) Kontinuierlich verabreichte Gestagenpräparate, sogenannte Minipillen, bei denen täglich ohne Unterbrechung für einige Tage Gestagen appliziert wird.

Nachteil  
folgung  
nungen,  
zunahme  
Abweich  
vorgan

Es wur  
zepti  
erste  
Tage  
und  
kein

Daß  
la  
be  
re

G

ep-

om-

Nachteile der angegebenen Präparate sind unter anderem Verab-  
 folgung hoher Östrogendosen mit den dadurch bedingten Erschei-  
 nungen, wie gastrointestinalen Störungen, Übelkeit, Gewichts-  
 zunahme unter Ödenbildung, Risiko thromboembolischer Ereignisse,  
 Abweichung vom normalen physiologischen Zyklus oder Ovulations-  
 vorgang, intermenstruelle Blutungen, Zyklusschwankungen etc.

Es wurde nun festgestellt, daß sich eine zuverlässige Kontra-  
 zeption auch dadurch erzielen läßt, daß man zunächst an den  
 ersten Tagen des weiblichen Zyklus ein Gestagen, an den folgenden  
 Tagen des weiblichen Zyklus eine Kombination aus einem Gestagen  
 und einem Östrogen und an den letzten Tagen des weiblichen Zyklus  
 kein Gestagen und kein Östrogen verabfolgt.

Dadurch wird die Steroidbelastung, insbesondere die Östrogenbe-  
 lastung des weiblichen Organismus reduziert. Ferner wird eine  
 bessere Zykluskontrolle sowie eine Senkung der Zwischenblutungs-  
 rate erzielt.

Gegenstand der Erfindung ist somit eine Methode zur Kontrazeption,

die dadurch gekennzeichnet ist, daß man zunächst an den ersten Tagen des weiblichen Zyklus ein Gestagen, an den folgenden Tagen des weiblichen Zyklus eine Kombination aus einem Gestagen und einem Östrogen und an den letzten Tagen des weiblichen Zyklus kein Gestagen und kein Östrogen verabfolgt.

Als Tag 1 eines Verabfolgungszyklus wird der Tag nach der Menstruationsblutung von weiblichen fortpflanzungsfähigen Wesen angesehen. Als die "ersten Tage" wird ein Zeitraum von 5 bis 8 Tagen, bevorzugt von 7 Tagen, verstanden, während die "folgenden Tage" einen Zeitraum von 12 bis 16 Tagen, bevorzugt von 14 Tagen, umfassen. Die "letzten Tage", die zur Anpassung an den normalen Zyklus der Frau von ca. 28 Tagen gestagen- und östrogeneinnahmefrei gehalten werden, sollen einen Zeitraum von 5 bis 8 Tagen, bevorzugt von 7 Tagen, bedeuten. In dieser letzten Phase können ebensogut auch Placebos oder andere nichtgestagene oder nichtöstrogene Wirkstoffe verabfolgt werden, ohne daß die Sicherheit der Methode dadurch beeinflußt wird.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Sequentialkontrazep-

HAFT

1694

2431694

ten  
Tagen  
nd ei-  
kein

tionsmittel, die in der ersten Stufe ein Gestagen sowie in der zweiten Stufe eine Kombination aus einem Gestagen und einem Östrogen neben den jeweils in der galenischen Pharmazie üblichen Trägerstoffen, Geschmackskorrigentien und/oder Füllstoffen enthalten.

an-  
la-

Als Gestagenkomponente gemäß der vorliegenden Erfindung sind alle gestagenwirksamen Substanzen geeignet. Dabei sollte das angewendete Gestagen vorzugsweise in solchen Dosen verabreicht werden, daß die erfindungsgemäß in den ersten Tagen (der ersten Stufe) eingesetzte Gestagenmenge gleich der ist, die der Verabfolgung von täglich 0,300 bis 2,000 mg, bevorzugt 0,500 - 0,700 mg Noräthisteronacetat entspricht. Die erfindungsgemäß in den folgenden Tagen der zweiten Stufe eingesetzte Gestagenmenge soll gleich der sein, die der Verabfolgung von täglich 0,300 bis 2,000 mg, bevorzugt 0,500 bis 0,700 mg Noräthisteronacetat entspricht. Als Gestagenkomponente sind unter anderem geeignet Progesteron und seine Derivate, wie zum Beispiel 17-Hydroxy-progesteronester und 19-Nor-17-hydroxy-progesteron-ester, 17 $\alpha$ -Äthinyltestosteron sowie 17 $\alpha$ -Äthinyl-19-nor-testosteron und deren Derivate. Unter Derivate werden Verbindungen verstanden, die unter Einführung von Doppel-

2431694

bindung(en), durch Substitution oder die Herstellung von funktionellen Derivaten, wie zum Beispiel Estern, Äthern, Ketalen etc., gebildet werden.

Die Doppelbindungen können unter anderem in 1(2)-, 6(7)- und/oder 16(17)-Stellung vorliegen. Als Substituenten kommen unter anderem in Betracht Halogen, insbesondere Fluor-, Chlor- und Bromatome, Niedrigalkyl, insbesondere die Methylgruppe, Alkenyl, Alkinyl, insbesondere die Äthynylgruppe, und/oder die Hydroxygruppe, die 4-, 6-, 7-, 16- und/oder 17-ständig sein können, sowie Methylengruppen, die 1(2)-, 6(7)-, 15(16)- und/oder 16(17)-ständig sein können. Als Ester kommen die Ester der Säuren infrage, die üblicherweise in der Steroidchemie zur Veresterung der Steroidalkohole verwendet werden. Beispielsweise genannt seien Alkancarbonsäuren, insbesondere Alkancarbonsäuren mit 1 - 16 Kohlenstoffatomen. Als Äther seien beispielsweise Alkyl- und Tetrahydropyranyläther genannt. Als Ketale seien beispielsweise die des Äthandiol oder die der Propandiole genannt.

Beispielsweise seien folgende Gestagene genannt: Noräthisteronacetat,

bio-  
.,  
D- und DL-Norgestrel, Cyproteronacetat, Noräthisteron, Ethynodiol-  
acetat, Lynoestrenol, Chlormadinonacetat etc.

Bevorzugte Gestagene sind 17 $\alpha$ -Äthinyl-19-nor-testosteron-acetat,  
D-Norgestrel und Cyproteronacetat.

Als für die erfindungsgemäße Methode zur Kontrazeption geeignete  
Östrogenkomponente kommen die gebräuchlichen Östrogene in Be-  
tracht. Dabei sollte das angewandte Östrogen vorzugsweise in  
solchen Dosen verabreicht werden, daß die erfindungsgemäß in  
den folgenden Tagen (der zweiten Stufe) eingesetzte Östrogenmenge  
gleich der ist, die der Verabfolgung von täglich 0,020 - 0,050 mg  
17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol entspricht. Als Östrogenkomponente sind  
unter anderem auch die 17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol-ester oder -äther,  
beispielsweise Mestranol, geeignet. Ferner kommen die natürlichen  
Östrogene, beispielsweise Östron; Östradiol oder Östriol, und  
ihre Ester, unter anderem Östradiolvalerianat; in Betracht. Be-  
vorzugt ist 17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol.

Das erfindungsgemäß eingesetzte Gestagen kann in der ersten und



zweiten Stufe sowohl gleich als auch verschieden sein. Werden in der ersten und zweiten Stufe verschiedene Gestagene eingesetzt, so weist die Methode neben den geschilderten Vorteilen darüber hinaus den Vorteil auf, die Nebenwirkungen eines bestimmten Gestagens zu reduzieren oder zu eliminieren, in dem dieses Gestagen lediglich in einer Stufe verabreicht wird, während in der anderen Stufe ein anderes, bezüglich der Nebenwirkungen sich kompetitiv verhaltendes Gestagen verabfolgt wird.

So läßt sich zum Beispiel in einer Stufe ein Gestagen einsetzen, das sich vom Testosteron oder 19-Nor-testosteron ableitet und in 17 $\alpha$ -Stellung gegebenenfalls einen substituierten Kohlenwasserstoffrest aufweist. Diese (19-Nor)-Testosteronderivate weisen im allgemeinen eine geringe androgene Nebenwirkung auf. In der anderen Stufe kann dann ein Gestagen, gegebenenfalls in Kombination mit einem Östrogen, eingesetzt werden, das sich vom Progesteron ableitet und das nicht die den Testosteron- oder 19-Nor-Testosteronverbindungen inhärente androgene Nebenwirkung aufweist. Als besonders vorteilhafte Gestagene werden solche Progesteronderivate angesehen, die neben der gestagenen Wirkung antiandrogene Nebenwirkung besitzen.

Werden in der ersten und zweiten Stufe verschiedene Gestagene eingesetzt, so wird als bevorzugte Ausführungsform in der ersten Stufe ein Testosteron- oder 19-Nor-testosteronderivat und in der zweiten Stufe ein Progesteronderivat in Kombination mit einem Östrogen eingesetzt.

Die östrogenen oder gestagenen Wirkstoffkomponenten werden vorzugsweise oral appliziert. Dazu werden die Wirkstoffe mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Zusätzen, Trägersubstanzen und/oder Geschmackskorrigentien nach an sich bekannten Methoden zu den üblichen Applikationsformen verarbeitet. Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage. Für die bevorzugte orale Applikation werden die erfindungsgemäßen Kontrazeptionsmittel zweckmäßig in Form einer pharmazeutischen Packung zusammengefaßt, die die tägliche Dosierung darstellende Formulierung in fortlaufender Reihenfolge unterbringt.

Gegenstand der Erfindung sind somit auch pharmazeutische Packungen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie Kontrazeptionsmittel in

Dosierungseinheiten in abgestimmter, festgelegter Reihenfolge enthalten, wobei die Reihenfolge den Stufen der täglichen Verabfolgung entspricht.

Die pharmazeutische Packung kann unter anderem in Form einer Tiefzieh-Packung, mit zum Beispiel 7 Dragees der ersten Stufe (Gestagen), 14 Tragees der zweiten Stufe (Kombination Gestagen-Östrogen) und 7 Placebos ausgeführt werden, die jeweils täglich, also über 28 Tage entnommen werden können. Eine 21-Packung würde ohne die 7 Placebos ausgeführt werden. Abwandlungen bezüglich der täglichen Dosierung, der Ausführungen der Applikationsform, der Form der Packung etc. sind dem Fachmann geläufig.

Die folgenden Beispiele dienen zur Veranschaulichung der Erfindung.

Beispiel 1 (Zusammensetzung je Dragee)

1. Stufe	0,600 mg Noräthisteronacetat
(7 Dragees	32,650 mg Lactose
weißgefärbt)	18,000 mg Maisstärke
	2,100 mg Polyvinylpyrrolidon
	1,650 mg Talkum
	<hr/>
	55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.

2. Stufe	0,050 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol
(14 Dragees	0,600 mg Noräthisteronacetat
rotgefärbt)	32,600 mg Lactose
	18,000 mg Maisstärke
	2,100 mg Polyvinylpyrrolidon
	1,650 mg Talkum
	<hr/>
	55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.

3. Stufe	33,250 mg Lactose
(7 Dragees	18,000 mg Maisstärke
orangegefärbt)	2,100 mg Polyvinylpyrrolidon
	1,650 mg Talkum
	<hr/>
	55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.

2431694

Beispiel 2 (Zusammensetzung je Dragee)

1. Stufe (7 Dragees)	0,030 mg D-Norgestrel
	33,220 mg Lactose
	18,000 mg Maisstärke
	2,100 mg Polyvinylpyrrolidon
	1,650 mg Talkum
	<hr/> 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.
2. Stufe (14 Dragees)	0,050 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol
	0,030 mg D-Norgestrel
	33,170 mg Lactose
	18,000 mg Maisstärke
	2,100 mg Polyvinylpyrrolidon
	1,650 mg Talkum
	<hr/> 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.
3. Stufe (7 Dragees)	33,250 mg Lactose
	18,000 mg Maisstärke
	2,100 mg Polyvinylpyrrolidon
	1,650 mg Talkum
	<hr/> 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.

Beispiel 3 (Zusammensetzung je Dragee)

1. Stufe (7 Dragees)	0,500 mg Cyproteronacetat 32,750 mg Lactose 18,000 mg Maisstärke 2,100 mg Polyvinylpyrrolidon 1,650 mg Talkum <hr/> 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.
2. Stufe (14 Dragees)	0,050 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol 0,500 mg Cyproteronacetat 32,700 mg Lactose 18,000 mg Maisstärke 2,100 mg Polyvinylpyrrolidon 1,650 mg Talkum <hr/> 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.
3. Stufe (7 Dragees)	33,250 mg Lactose 18,000 mg Maisstärke 2,100 mg Polyvinylpyrrolidon 1,650 mg Talkum <hr/> 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.

Beispiel 4 (Zusammensetzung je Dragee)

1. Stufe	0,300 mg Noräthisteron
(7 Dragees)	32,950 mg Lactose
	18,000 mg Maisstärke
	2,100 mg Polyvinylpyrrolidon
	1,650 mg Talkum
	<hr/>
	55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.
2. Stufe	0,050 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol
(14 Dragees)	0,300 mg Noräthisteron
	32,900 mg Lactose
	18,000 mg Maisstärke
	2,100 mg Polyvinylpyrrolidon
	1,650 mg Talkum
	<hr/>
	55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.
3. Stufe	33,250 mg Lactose
(7 Dragees)	18,000 mg Maisstärke
	2,100 mg Polyvinylpyrrolidon
	1,650 mg Talkum
	<hr/>
	55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.

Beispiel 5 (Zusammensetzung pro Dragee)

1. Stufe (7 Dragees)	0,500 mg Ethynodiolacetat 32,750 mg Lactose 18,000 mg Maisstärke 2,100 mg Polyvinylpyrrolidon 1,650 mg Talkum <hr/> 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.
2. Stufe (14 Dragees)	0,050 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol 0,500 mg Ethynodiolacetat 32,700 mg Lactose 18,000 mg Maisstärke 2,100 mg Polyvinylpyrrolidon 1,650 mg Talkum <hr/> 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.
3. Stufe (7 Dragees)	33,250 mg Lactose 18,000 mg Maisstärke 2,100 mg Polyvinylpyrrolidon 1,650 mg Talkum <hr/> 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.



Beispiel 6 (Zusammensetzung pro Dragee)

1. Stufe	0,500 mg	Lynoestrenol
(7 Dragees)	32,750 mg	Lactose
	18,000 mg	Maisstärke
	2,100 mg	Polyvinylpyrrolidon
	1,650 mg	Talkum
	55,000 mg	Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.
2. Stufe	0,050 mg	17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol
(14 Dragees)	0,500 mg	Lynoestrenol
	32,700 mg	Lactose
	18,000 mg	Maisstärke
	2,100 mg	Polyvinylpyrrolidon
	1,650 mg	Talkum
	55,000 mg	Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.
3. Stufe	33,250 mg	Lactose
(7 Dragees)	18,000 mg	Maisstärke
	2,100 mg	Polyvinylpyrrolidon
	1,650 mg	Talkum
	55,000 mg	Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.

Beispiel 7 (Zusammensetzung pro Dragee)

1. Stufe	0,500 mg	Chlormadinonacetat
(7 Dragees)	32,750 mg	Lactose
	18,000 mg	Maisstärke
	2,100 mg	Polyvinylpyrrolidon
	1,650 mg	Talkum
	55,000 mg	Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.
2. Stufe	0,050 mg	17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol
(14 Dragees)	0,500 mg	Chlormadinonacetat
	32,700 mg	Lactose
	18,000 mg	Maisstärke
	2,100 mg	Polyvinylpyrrolidon
	1,650 mg	Talkum
	55,000 mg	Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.
3. Stufe	33,250 mg	Lactose
(7 Dragees)	18,000 mg	Maisstärke
	2,100 mg	Polyvinylpyrrolidon
	1,650 mg	Talkum
	55,000 mg	Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.

Beispiel 8 (Zusammensetzung je Dragee)

1. Stufe (7 Dragees)	0,600 mg Noräthisteronacetat 32,650 mg Lactose 18,000 mg Maisstärke 2,100 mg Polyvinylpyrrolidon 1,650 mg Talkum <hr/> 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.
2. Stufe (14 Dragees)	0,080 mg Mestranol 0,600 mg Noräthisteronacetat 32,570 mg Lactose 18,000 mg Maisstärke 2,100 mg Polyvinylpyrrolidon 1,650 mg Talkum <hr/> 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.
3. Stufe (7 Dragees)	33,250 mg Lactose 18,000 mg Maisstärke 2,100 mg Polyvinylpyrrolidon 1,650 mg Talkum <hr/> 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.

Beispiel 9 (Zusammensetzung pro Dragee)

1. Stufe (7 Dragees)	0,030 mg D-Norgestrel 33,220 mg Lactose 18,000 mg Maisstärke 2,100 mg Polyvinylpyrrolidon 1,650 mg Talkum <hr/> 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.
2. Stufe (14 Dragees)	0,080 mg Mestranol 0,030 mg D-Norgestrel 33,140 mg Lactose 18,000 mg Maisstärke 2,100 mg Polyvinylpyrrolidon 1,650 mg Talkum <hr/> 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.
3. Stufe (7 Dragees)	33,250 mg Lactose 18,000 mg Maisstärke 2,100 mg Polyvinylpyrrolidon 1,650 mg Talkum <hr/> 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.

Beispiel 10 (Zusammensetzung pro Dragee)

1. Stufe	0,500 mg Noräthisteronacetat
(7 Dragees)	32,750 mg Lactose
	18,000 mg Maisstärke
	2,100 mg Polyvinylpyrrolidon
	1,650 mg Talkum
	<hr/>
	55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.

2. Stufe	0,080 mg Mestranol
(14 Dragees)	0,500 mg Cyproteronacetat
	32,670 mg Lactose
	18,000 mg Maisstärke
	2,100 mg Polyvinylpyrrolidon
	1,650 mg Talkum
	<hr/>
	55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.

3. Stufe	33,250 mg Lactose
(7 Dragees)	18,000 mg Maisstärke
	2,100 mg Polyvinylpyrrolidon
	1,650 mg Talkum
	<hr/>
	55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.

Beispiel 11 (Zusammensetzung pro Dragee)

1. Stufe (7 Dragees)	0,300 mg Noräthisteron 32,950 mg Lactose 18,000 mg Maisstärke 2,100 mg Polyvinylpyrrolidon 1,650 mg Talkum <hr/> 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.
2. Stufe (14 Dragees)	0,080 mg Mestranol 0,300 mg Noräthisteron 32,870 mg Lactose 18,000 mg Maisstärke 2,100 mg Polyvinylpyrrolidon 1,650 mg Talkum <hr/> 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.
3. Stufe (7 Dragees)	33,250 mg Lactose 18,000 mg Maisstärke 2,100 mg Polyvinylpyrrolidon 1,650 mg Talkum <hr/> 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg ergänzt wird.

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 1.) Zweistufenkontrazeptionsmittel, enthaltend in erster Stufe ein Gestagen und in zweiter Stufe eine Kombination aus einem Gestagen und einem Östrogen neben den jeweils in der galenischen Pharmazie üblichen Trägerstoffen, Geschmacks-korrigentien und/oder Füllstoffen.
- 2.) Mittel nach Anspruch 1, enthaltend das gleiche Gestagen in erster und zweiter Stufe.
- 3.) Mittel nach Anspruch 1, enthaltend unterschiedliche Gestagene in erster und zweiter Stufe.
- 4.) Mittel nach Anspruch 1, 2 und 3, enthaltend in erster Stufe ein Gestagen in der Menge, die je Dosiseinheit der von 0,300 bis 2,000 mg Noräthisteronacetat entspricht, und in zweiter Stufe eine Kombination aus einem Gestagen in der Menge, die je Dosiseinheit der von 0,300 bis 2,000 mg Noräthisteronacetat entspricht und einem Östrogen in der Menge, die je Dosiseinheit der von 0,020 bis 0,050 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol entspricht.
- 5.) Mittel nach Anspruch 1, 2, 3 und 4, enthaltend in erster Stufe ein Gestagen in der Menge, die je Dosiseinheit der von 0,500 bis 0,700 mg Noräthisteronacetat entspricht, und

in zweiter Stufe eine Kombination aus einem Gestagen in der Menge, die je Dosisseinheit der von 0,500 bis 0,700 mg Noräthisteronacetat entspricht, und einem Östrogen in der Menge, die je Dosisseinheit der von 0,020 bis 0,050 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol entspricht.

- 6.) Mittel nach Anspruch 1 bis 5, enthaltend als Gestagen Noräthisteronacetat.
- 7.) Mittel nach Anspruch 1, 3, 4 und 5, enthaltend in erster Stufe als Gestagen Noräthisteronacetat und in zweiter Stufe als Gestagen Cyproteronacetat.
- 8.) Mittel nach Anspruch 1 bis 7, enthaltend als Östrogen 17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol.
- 9.) Pharmazeutische Packungen, enthaltend Zweistufenkontrazeptionsmittel in Dosierungseinheiten in abgestimmter, festgelegter Reihenfolge, dadurch gekennzeichnet, daß die ersten 5-8 Dosisseinheiten ein Gestagen in der Menge enthalten, die je Dosisseinheit der von 0,300 bis 2,000 mg Norethisteronacetat entspricht, und die folgenden 12-16 Dosisseinheiten ein Gestagen in der Menge enthalten, die je Dosisseinheit der von 0,300 bis 2,000 mg Norethisteronacetat entspricht, und ein Östrogen in der Menge enthalten, die je Dosisseinheit der von 0,020 bis 0,050 mg 17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol entspricht, und die letzten 5-8 Dosisseinheiten kein Gestagen und kein Östrogen enthalten.



10.) Pharmazeutische Packungen, enthaltend Zweistufenkontra-  
zeptionsmittel gemäß Anspruch 1 bis 8.

11.) Pharmazeutische Packung, gemäß Anspruch 10, enthaltend  
5 bis 8 Gestagendosiseinheiten der ersten Stufe, 12 bis  
16 Kombinationsdosiseinheiten der zweiten Stufe und  
gegebenenfalls 5 bis 8 gestagen- und östrogenfreie  
Dosiseinheiten.

12.) Pharmazeutische Packung, gemäß Anspruch 10 und 11, ent-  
haltend 7 Gestagendosiseinheiten der ersten Stufe, 14  
Kombinationsdosiseinheiten der zweiten Stufe und gegebenen-  
falls 7 gestagen- und östrogenfreie Dosiseinheiten.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☒ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**